Münster 1935 No 135 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluss von Insulin und Synthalin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Heinz Niggebrügge

(Zahnarzt)

aus Bielefeld

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0166

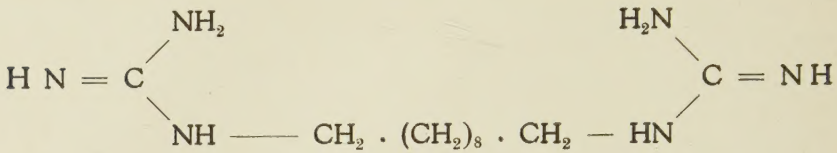
Ueber den Einfluß von Insulin und Synthalin auf die Dehydrierungsvorgänge im überlebenden Gewebe.

Bei den Untersuchungen über den Einfluß des Insulins und des Synthalins auf intermediäre Stoffwechselvorgänge handelt es sich um die Fragestellung, ob und wieweit der Wirkungsmechanismus dieser beiden Antidiabetika übereinstimmt oder voneinander abweicht. Ahlgren[1]) untersuchte eingehend mit der bekannten Thunberg'schen Methylenblaumethode die Einwirkung des Insulins auf eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe. Er konnte den Nachweis erbringen, daß von gewissen Insulinkonzentrationen ab die Entfärbungszeit für das Methylenblau verlängert wird, die Dehydrierungsvorgänge also verlangsamt werden. Wird gleichzeitig Glukose hinzugefügt, so wird die Entfärbungszeit von bestimmten Insulinkonzentrationen an verkürzt und erst bei weiter gesteigerter Insulinkonzentration verlängert. Diese Ergebnisse sind nach Ahlgren insulinspezifisch. Lediglich Morphin, Methyl- und Aethylmorphin wirken prinzipiell gleich wie Insulin, d. h. sie fördern die Dehydrierungsvorgänge bei gleichzeitigem Glukosezusatz. Die insulinähnliche Wirkung des Morphins ist deshalb beachtenswert, weil das Opium seit langer Zeit in der Behandlung des Diabetes mellitus Verwendung findet. Der große Nachteil der Insulinanwendung besteht darin, daß das Insulin nicht innerlich genommen werden kann, weil es durch die Verdauungsfermente zerstört wird. Es kann daher nur parenteral zugeführt werden. Deshalb fehlt es nicht an Versuchen und Bestrebungen, insulinähnlich wirkende Verbindungen herzustellen, die von Verdauungsfermenten nicht angegriffen werden. Eine derartige Verbindung ist das Synthalin, das von E. Frank, Nothmann u. Wagner[2]) in die Therapie des Diabetes eingeführt wurde.

---

[1]) Ahlgren: Skand. Arch. f. Physiol. 47, Suppl. 1925.
[2]) E. Frank, Nothmann u. Wagner: Klin. Wo. 5, 2100, 1926.

Synthalin ist ein Abkömmling der organischen Base Guanidin und zwar Dekandiguanidid, dessen Strukturformel folgendermaßen aussieht:



Das Synthalin ruft bei Tieren ähnlich wie Insulin Hypoglykämie hervor, und, wenn die Hypoglykämie einen gewissen Grad erreicht hat, Krämpfe. Leider treten nach Synthalinbehandlung in vielen Fällen schwere Vergiftungserscheinungen auf. (Vgl. Bertram[3])). Urobilinogenurie oder Urobilinurie werden häufig beobachtet, woraus auf eine Leberschädigung geschlossen werden darf, wie dann auch akute gelbe Leberatrophie zur Beobachtung kam. Staub[4]) hält das Synthalin für ein Zellgift, das nicht nur auf die Leber toxisch wirkt, sondern auch die Sauerstoffatmung im Gewebe hemmt. Da nur stärkere Dosen eine Hypoglykämie erzeugen, diese aber stets toxisch wirken, verwirft er die Synthalinbehandlung beim Zuckerkranken.

Ahlgren[5]) verglich in einer neueren Arbeit die Insulinwirkung mit der Synthalinwirkung und fand, daß Synthalin sich im Methylenblauversuch anders verhält als Insulin. Synthalin und Insulin müssen also ungleiche Angriffspunkte im Stoffwechsel haben. Unsere Aufgabe in der vorliegenden Arbeit war es, die Insulinwirkung mit der Synthalinwirkung erneut eingehend zu vergleichen und die Ahlgren'schen Versuche auf einige weitere Dehydrierungsvorgänge auszudehnen. Neben Skelettmuskel, wurden Herzmuskel, Hirn und Leber untersucht.

Versuchsserie I.

Aus den in den Tabellen 1—3 wiedergegebenen Versuchen ist der Einfluß des Insulins und Synthalins auf die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel mit und ohne Glukose (0,2 %) ersichtlich. In den Versuchen ohne Zusatz bewirkt der von den Gewebshydrasen aktivierte Wasserstoff der im Gewebe stets vor-

[3]) Bertram: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 158, 66, 1927.
[4]) Staub: Zeitschr. f. klin. Med. 107, 607, 1928.
[5]) G. Ahlgren: Biochem. Zeitschr. 206, 99, 1929.

handenen Nährstoffe (Gewebsdonatoren) Entfärbung des Methylenblau. In den Glukoseversuchen wird neben den Gewebsdonatoren auch die zugesetzte Glukose abgebaut. Die Skelettmuskulatur stammte vom Frosch, Kaninchen und Rind, um Einblick in die Wirkungsweise des Insulins und Synthalins bei Geweben von artverschiedenen Tieren zu gewinnen.

Wie aus den Versuchen einheitlich hervorgeht, verändert der Zusatz von Glukose die Geschwindigkeit der Methylenblauentfärbungszeit von Grund auf. Das gilt sowohl für die Insulin- als auch für die Synthalinversuche. Insulin ohne Glukosezusatz bewirkt mit ansteigender Konzentration eine zunehmende Hemmung im Skelettmuskel. Die Hemmung macht sich bereits in den stärksten von uns angewendeten Verdünnungen der Gifte bemerkbar, beim Insulin bei einer Konzentration von 1.10^{-17}. Warmblütermuskulatur (Kaninchen, Rind) zeigt hierbei einen etwas von Froschmuskulatur verschiedenen Reaktionsverlauf.

Tabelle 1. Insulin.
Skelettmuskel (frisch).

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten				Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch					
	ohne Glukose		mit Glukose		ohne Glukose			mit Glukose		
Konzentration	1	2	3	4	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	69	61	94	92	100	100	100	100	100	100
1.10^{-17}	72	63	56	53	96	97	97	168	173	171
1.10^{-16}	75	66	50	47,5	92	92	92	188	193	191
1.10^{-15}	79	71	59	56	87	86	87	159	164	162
1.10^{-14}	84	76	63	60,5	82	80	81	149	152	151
1.10^{-13}	90	83	68	66	77	73	75	137	139	138
1.10^{-12}	96	88	73	72	72	69	71	129	129	129
1.10^{-11}	98,5	90	79	78	70	68	69	119	118	119
1.10^{-10}	100	92	84	83	69	66	68	112	111	112
1.10^{-9}	103	94	96	94	67	65	66	98	98	98
1.10^{-8}	105,5	95	102	100,5	65	64	65	92	92	92
1.10^{-7}	106	96	98	96	65	64	65	96	96	96
1.10^{-6}	108	97,5	87	85	64	63	64	108	108	108
1.10^{-5}	113	104	97	94,5	61	59	60	97	97	97
1.10^{-4}	119	110	108	106,5	58	56	57	87	86	87
1.10^{-3}	127	117	119	116	54	52	53	79	79	79
Versuchstier:	Frosch									

Tabelle 2 a. Insulin.
Skelettmuskel

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:							
	ohne Glukosezusatz				mit Glukosezusatz			
Konzentration	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	29	31	12	13	33	33	15	14,5
1.10^{-17}	30	32,5			26	29		
1.10^{-16}	30,5	32,5			23	24,5		
1.10^{-15}	33	34			25	25		
1.10^{-14}	35	36,5			27	27		
1.10^{-13}	37	38			28,5	29		
1.10^{-12}	38	40,5	13	14	31	31	13	13
1.10^{-11}	39	42	14	15	32	32,5	14	14
1.10^{-10}	43	46	15	16	33	33,5	15	15
1.10^{-9}	47	49,5	16	17	37	37	16	16,5
1.10^{-8}	48	50	17,5	19	42	43	15	15
1.10^{-7}	48,5	50	16	17	50	52	14	14
1.10^{-6}	39	38	15	16	46	47,5	13	13
1.10^{-5}	40	39,5	14	15	40	42	12	12
1.10^{-4}	40,5	40,5	15	15,5	36	39	14,5	15
1.10^{-3}	43	42	16	16,5	44	46	16	16
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 2 b. Insulin.
Skelettmuskel.

Versuchsanordnung	Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch											
	ohne Glukosezusatz						mit Glukosezusatz					
Konzentration	1	2	Mittel	3	4	Mittel	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-17}	97	95	96				127	114	121			
1.10^{-16}	95	95	95				143	135	139			
1.10^{-15}	88	91	90				132	132	132			
1.10^{-14}	83	85	84				122	122	122			
1.10^{-13}	78	82	80				116	114	115			
1.10^{-12}	76	77	77	92	93	93	106	106	106	115	112	114
1.10^{-11}	74	74	74	86	87	87	103	102	103	107	104	106
1.10^{-10}	67	67	67	80	81	81	100	99	100	100	97	99
1.10^{-9}	62	63	63	75	76	76	89	89	89	94	88	91
1.10^{-8}	60	62	61	69	68	69	79	77	78	100	97	99
1.10^{-7}	60	62	61	75	76	76	66	63	65	107	104	106
1.10^{-6}	74	82	78	80	81	81	72	70	71	115	112	114
1.10^{-5}	73	79	76	86	87	87	83	79	81	125	121	123
1.10^{-4}	72	77	75	80	84	82	92	85	89	103	97	100
1.10^{-3}	67	74	71	75	79	77	75	72	74	94	91	93
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Kaninchen			Rind		

Tabelle 3 a. Synthalin.
Skelettmuskel.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:							
	ohne Glukosezusatz				mit Glukosezusatz			
Konzentration	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	72	69	12	13	25	22	20	20
1.10^{-11}	58	54	10	10	25	22	22	21,5
1.10^{-10}	59	55	11	10	28	24	23	23
1.10^{-9}	60	56	12	11	30	26	25	24
1.10^{-8}	72	67	15	14,5	31	27	26	25
1.10^{-7}	75,5	71	11	10	32	28	27	26
1.10^{-6}	61	57	12	12	33	30	28,5	27,5
1.10^{-5}	62	59	14	14,5	34	31	30	29
1.10^{-4}	67	65	15	15	36	33	32,5	31
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 3 b. Synthalin.
Skelettmuskel.

Versuchsanordnung	Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch											
	ohne Glukosezusatz						mit Glukosezusatz					
Konzentration	1	2	Mittel	3	4	Mittel	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-11}	124	128	126	120	130	125	100	100	100	91	93	92
1.10^{-10}	122	125	124	109	130	120	89	92	91	87	87	87
1.10^{-9}	120	123	122	100	118	109	83	85	84	80	83	82
1.10^{-8}	100	103	102	80	90	85	80	82	81	77	80	79
1.10^{-7}	95	97	96	109	130	120	78	79	79	74	77	76
1.10^{-6}	118	121	120	100	104	102	76	73	75	70	73	72
1.10^{-5}	116	117	117	86	90	88	74	71	73	67	69	68
1.10^{-4}	107	106	107	80	87	84	69	67	68	62	65	64
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Kaninchen			Rind		

Das Maximum der Hemmung liegt bei der höchsten von uns angewendeten Insulinkonzentration 1.10^{-3}, bei der Warmblütermuskulatur dagegen bei der Konzentration 1.10^{-8}. Bei höheren Konzentrationen, besonders bei 1.10^{-5} läßt die Hemmung stark nach und wird bei der höchsten Konzentration wieder sehr er-

heblich, wenn auch nicht so stark wie bei der Verdünnung 1.10^{-8}. Die Dehydrierungsvorgänge im Froschmuskel werden in dem Konzentrationsbereich 1.10^{-17}—1.10^{-8} um fast den gleichen Betrag herabgesetzt, wie im Kaninchenmuskel. Rindermuskulatur ist erheblich weniger empfindlich. Die maximale Hemmung beträgt beim Froschmuskel rund 50 %, beim Kaninchenmuskel 40 %, beim Rindsmuskel dagegen nur etwa 30 %.

Die Synthalinversuche, die an der Muskulatur von Kaninchen und Rind angestellt wurden, weichen von den Insulinversuchen stark ab. Im Gegensatz zum Insulin sehen wir beim Synthalin eine erhebliche Beschleunigung der Dehydrierungen. Besonders stark ist sie bei schwächeren Konzentrationen. Bei mittleren Verdünnungen, die bei Kaninchen und Rind verschieden sind, ergibt sich eine leichte Hemmung der Dehydrierungen. Die geringte Einwirkung tritt im Kaninchenmuskel bei einer Konzentration von 1.10^{-8}—1.10^{-7} auf. Der Rindermuskel zeigt bei der Konzentration 1.10^{-8} eine leichte Hemmung. Bei den nächst höheren Konzentrationen von 1.10^{-7} beim Rind und 1.10^{-6} beim Kaninchen werden die Dehydrierungen durch Synthalin nicht unerheblich angeregt. Das Synthalin bewirkt bei den höchsten Konzentrationen 1.10^{-4} im Kaninchenmuskel keine Hemmung, beim Rind dagegen hat schon eine mittelstarke Hemmung eingesetzt. Die Ergebnisse der Synthalinversuche ohne Zusatz von Glukose stimmen mit den Ahlgren'-schen Versuchen am Kaninchenmuskel annähernd überein.

In den Glukoseversuchen wird in völliger Uebereinstimmung mit A h l g r e n bei starken Insulinverdünnungen der deutlich fördernde Einfluß des Insulins auf den Abbau der Glukose sichtbar. Das Maximum der Förderungswirkung in unseren Versuchen liegt bei einer Verdünnung von 1.10^{-16} und zwar sowohl beim Frosch, als auch beim Kaninchen. Der Abbau der Glukose, gemessen an der Methylenblauentfärbung, ist beim Frosch maximal 90 % gegenüber dem Kontrollversuch ohne Insulinzugabe gesteigert, in den Kaninchenversuchen dagegen um 40 %. Mit ansteigender Insulinkonzentration läßt die Förderungswirkung des Insulins schnell nach und schlägt bei der Konzentration von 1.10^{-9} in eine Hemmung um. Die Hemmung ist beim Frosch- und Rindsmuskel gerade eben angedeutet, beim Kaninchenmuskel dagegen, besonders bei der Konzentration von 1.10^{-7}, sehr hochgradig (etwa 35 %). Auffällig ist, daß bei höherer Konzentration die Hemmung nachläßt. Beim Rind sehen wir sogar, vornehmlich bei der Konzentration 1.10^{-5}, eine starke Anregung des Glukoseabbaus. Der Glukoseabbau ist bei der höchsten Konzentration des Insulins von 1.10^{-3} in allen Fällen vermindert.

Die Synthalinversuche mit Glukosezusatz zeigen ein vollkommen anderes Wirkungsbild wie ohne Zusatz von Glukose. Statt einer beschleunigten Methylenblauentfärbung setzt mit ansteigender Synthalinkonzentration eine zunehmende Hemmung ein, die bei der höchsten Konzentration am stärksten ist. Die Synthalinempfindlichkeit von Kaninchen- und Rindermuskulatur ist dabei vollkommen gleich. Es treten also keine artbedingten Unterschiede in der Reaktionsweise auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Insulin die Dehydrierung grundsätzlich anders beeinflußt wie Synthalin. Insulin allein ruft eine Hemmung hervor, mit Glukose zusammen dagegen eine Beschleunigung der Entfärbung. Im Gegensatz dazu steht Synthalin, das für sich allein eine Beschleunigung, mit Glukose zusammen jedoch eine Hemmung ergibt. Unsere Versuche sind eine Bestätigung der Ahlgren'schen Versuche mit leichten Einschränkungen. Die stärkste Förderungswirkung auf den Abbau der Glukose durch Insulin tritt bei Ahlgren bei einer Konzentration von 1.10^{-13} auf, in eigenen Versuchen dagegen in einer Verdünnung von 1.10^{-16}. Diese Unterschiede werden verständlich, wenn wir daran erinnern, daß das von Ahlgren verwendete Insulin anderer Herkunft war wie das zu unseren Versuchen verwendete. (Trockeninsulin der I. G. Farbenindustrie.)

Versuchsserie II.

Die Herzmuskelversuche (Tabelle 4 u. 5) entsprechen im großen und ganzen den Skelettmuskelversuchen. Zusatz von nur Insulin wirkt auch hier lediglich hemmend auf die Dehydrierungsvorgänge ein. Nach Zusatz von Glukose tritt im gleichen Gewebe eine sehr beträchtliche Förderungswirkung auf, die bei einer Konzentration 1.10^{-14} Insulin ihr Maximum hat. Der Zukkerabbau ist um 70 % gegenüber dem Kontrollversuch ohne Insulin gesteigert, während in den entsprechenden Versuchen ohne Zusatz von Glukose eine Hemmung von 20 % beobachtet wird. Höhere Insulinkonzentrationen von 1.10^{-11} ab hemmen den Abbau der Glukose und zwar zunehmend mit ansteigender Insulinkonzentration. In den Kaninchenherzversuchen ohne Glukosezusatz tritt die stärkste Hemmung bei einer Verdünnung 1.10^{-8} Insulin auf. Der Grad der Hemmung macht hier ca. 40 % aus, das ist der gleiche Betrag, um den der Abbau der Glukose durch die stärkste Insulinkonzentration verringert wird.

Tabelle 4 a. Insulin.
Herz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:							
	ohne Glukosezusatz				mit Glukosezusatz			
Konzentration	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	24	22	19	20	21	23	22	23
1.10^{-17}	25	23			16,5	18		
1.10^{-16}	26,5	24			15	17		
1.10^{-15}	28	26			13,5	15		
1.10^{-14}	30	28			12	14		
1.10^{-13}	30,5	29			13	14		
1.10^{-12}	32,5	31	22	23	16,5	17	21	21
1.10^{-11}	31	31	21	22	19,5	20	22	22
1.10^{-10}	30	30	20	20,5	22	23	23	23
1.10^{-9}	30,5	30	19	19,5	22,5	24	24	24
1.10^{-8}	37	36	21	22	23	24,5	25	25
1.10^{-7}	35	34,5	24	25	24	25,5	25,5	26
1.10^{-6}	34	34	23	24	25,5	27	27	27,5
1.10^{-5}	32,5	33	22	23	28,5	30,5	29,5	30
1.10^{-4}	30	31	21	22	31,5	33	29	28,5
1.10^{-3}	29	30	20	21	34	36	29,5	29
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 4 b. Insulin.
Herz.

Versuchsanordnung	Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch											
	ohne Glukosezusatz						mit Glukosezusatz					
Konzentration	1	2	Mittel	3	4	Mittel	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-17}	96	96	96				127	128	128			
1.10^{-16}	91	92	92				140	135	138			
1.10^{-15}	86	85	86				155	153	154			
1.10^{-14}	80	79	80				175	164	170			
1.10^{-13}	79	76	78				162	164	163			
1.10^{-12}	74	71	73	86	87	87	127	135	131	105	110	108
1.10^{-11}	77	71	74	91	91	91	108	115	112	100	105	103
1.10^{-10}	80	73	77	95	98	97	96	100	98	96	100	98
1.10^{-9}	79	73	76	100	102	101	93	96	95	92	96	94
1.10^{-8}	65	61	63	91	91	91	91	94	93	88	92	90
1.10^{-7}	69	64	67	79	80	80	88	90	89	86	88	87
1.10^{-6}	71	65	68	83	83	83	82	85	84	82	84	83
1.10^{-5}	74	67	71	86	87	87	74	76	75	75	77	76
1.10^{-4}	80	71	76	91	91	91	67	70	69	76	81	79
1.10^{-3}	83	73	78	95	95	95	62	64	63	75	79	77
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Kaninchen			Rind		

Tabelle 5 a. Synthalin.

Herz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:							
	ohne Glukosezusatz				mit Glukosezusatz			
Konzentration:	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	98	87	16,5	18	44	50	13	14
1.10^{-11}	61	54	14	15	42	48	14	15
1.10^{-10}	68	60	15	16	43	49	15	16
1.10^{-9}	78	71	16	17	45	52	16	17
1.10^{-8}	81	74	17	18	46	53	17	18
1.10^{-7}	79	70	16	17	47	54	18	19
1.10^{-6}	73	65	14,5	16	51	57	18,5	20
1.10^{-5}	71	63	13,5	15	52	58	19	21
1.10^{-4}	70	60,5	13,5	14,5	53	59	20	22
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 5 b. Synthalin.

Herz.

Versuchsanordnung	Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch											
	ohne Glukosezusatz						mit Glukosezusatz					
Konzentration	1	2	Mittel	3	4	Mittel	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-11}	161	161	161	118	120	119	105	104	105	93	93	93
1.10^{-10}	144	145	145	110	112	111	102	102	102	87	88	88
1.10^{-9}	126	123	125	103	106	105	98	96	97	81	82	82
1.10^{-8}	121	118	120	97	100	99	96	94	95	77	78	78
1.10^{-7}	124	124	124	103	106	105	94	93	94	72	74	73
1.10^{-6}	134	134	134	114	112	113	86	88	87	70	70	70
1.10^{-5}	138	138	138	122	120	121	85	86	86	68	67	68
1.10^{-4}	140	144	142	122	124	123	83	85	84	65	64	65
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Kaninchen			Rind		

Die Synthalinversuche am Herzmuskel stimmen mit den Versuchen am Skelettmuskel überein. Das gilt sowohl für die Versuche ohne, wie mit Zusatz von Glukose. Die Dehydrierungsvorgänge im Herzmuskel zeigen also die gleiche Synthalinempfindlichkeit wie die der Skelettmuskelversuche. Bei der höch-

sten angewandten Synthalinkonzentration 1.10^{-4} ist der Glukoseabbau im Kaninchenherz um 20 %, beim Rinderherz um 40 % gehemmt und die Dehydrierung ohne Glukose beim Kaninchen um 40 %, beim Rind um 20 % gefördert.

Versuchsserie III.

Die bisher aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten der Insulineinwirkung treffen nicht für den Glukoseabbau durch Hirn zu, wie aus der Tabelle 6 hervorgeht. Das Insulin hemmt die Dehydrierungsvorgänge im Kaninchenhirn ohne und nach Zusatz von Glukose. Beim Rinderhirn tritt ohne Glukosezusatz eine ganz geringfügige Hemmung und bei Glukosezusatz eine ebenso geringfügige Förderung ein; beide Wirkungen sind am Rinderhirn nicht von der Konzentration abhängig. Die Synthalinwirkung am Hirn entspricht ganz der am Herz- und Skelettmuskel. (Tabelle 7) Synthalin fördert ohne Glukosezusatz die Dehydrierungsvorgänge am Gehirn vom Kaninchen sehr deutlich. Das Maximum der Wirkung tritt bei der stärksten Verdünnung 1.10^{-11} auf als eine Steigerung von 70 %. Der fördernde Einfluß läßt mit zunehmender Konzentration nach und ist bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-4} verlorengegangen, ohne daß jedoch ein Umschlag in Hemmung eintritt. Nach Glukosezusatz beobachten wir bei starken Insulinverdünnungen eine leichte Oxydationsförderung, die aber sehr bald mit ansteigender Konzentration einer Hemmung Platz macht. Die Dehydrierungsvorgänge im Rinderhirn verlaufen ohne und mit Glukose durch Synthalin annähernd ungestört. Kaninchenhirn ist also ausgesprochen Synthalinempfindlich, nicht aber Rinderhirn. Wie sind die Unterschiede in der Insulinwirkung auf den Glukoseabbau im Skelett- und Herzmuskel einerseits und Gehirn andererseits zu deuten? Die Unterschiede werden leicht verständlich, wenn wir uns daran erinnern, daß die Glukoseabbauwege in diesen beiden Organtypen verschieden sind. Wissen wir doch, daß alle Organe mit Ausnahme von Hirn- Lunge und Retina die Glukose über Hexosephosphorsäureester abbauen. Im Hirngewebe treten beim Glukoseabbau diese Zwischenstufen nicht auf. Wir dürfen aus unseren Versuchen also die Schlußfolgerung ziehen, daß Synthalin und Insulin lediglich den Glukoseabbau, der mit Phosphatbeteiligung vor sich geht, beschleunigen, den Glukoseabbau ohne Mitwirkung von Phosphat dagegen hemmen, bzw. unbeeinflußt lassen.

Tabelle 6 a. Insulin.
Gehirn.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:							
	ohne Glukosezusatz				mit Glukosezusatz			
Konzentration	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	60	51	60	64	42	47	57	65
1.10^{-17}	67	62			40	45,5		
1.10^{-16}	69,5	65			43	47,5		
1.10^{-15}	72	68,5			46	50		
1.10^{-14}	75,5	72			48	62		
1.10^{-13}	71	73,5			50	53:5		
1.10^{-12}	69	70	70	75	54	57	55	63
1.10^{-11}	68	66,5	68,5	73	64	63,5	52	60
1.10^{-10}	74	69	67	71	56	59,5	51	58
1.10^{-9}	69	68	65,5	69	50	55	50	56,5
1.10^{-8}	66	65	68	72	42	49	49	55
1.10^{-7}	64	64	71	76	45	51	51	56
1.10^{-6}	63,5	64	68	71,5	48	54	53	57
1.10^{-5}	63	64,5	66	69,5	52	58	54	58
1.10^{-4}	62,5	64	64	68	66	68	53	57
1.10^{-3}	62	61	62	66	67	69	52	56
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 6 b. Insulin.
Gehirn.

Versuchsanordnung	Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch											
	ohne Glukosezusatz						mit Glukosezusatz					
Konzentration	1	2	Mittel	3	4	Mittel	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-17}	90	82	86				105	103	104			
1.10^{-16}	86	79	83				98	99	99			
1.10^{-15}	83	75	79				91	94	93			
1.10^{-14}	80	71	76				88	90	89			
1.10^{-13}	85	69	77				84	88	86			
1.10^{-12}	87	73	80	86	85	86	78	83	81	104	103	104
1.10^{-11}	88	77	83	88	88	88	66	74	70	109	108	109
1.10^{-10}	81	74	78	90	90	90	75	79	77	112	112	112
1.10^{-9}	87	75	81	92	93	93	84	85	85	114	115	115
1.10^{-8}	91	79	85	88	89	89	100	96	98	116	118	117
1.10^{-7}	94	80	87	85	84	85	93	92	93	112	116	114
1.10^{-6}	95	80	88	88	90	89	88	87	88	108	114	111
1.10^{-5}	95	79	87	91	92	92	81	81	81	105	112	109
1.10^{-4}	96	80	88	94	94	94	64	69	67	108	114	111
1.10^{-3}	97	84	91	97	97	97	63	68	66	109	116	113
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Kaninchen			Rind		

Tabelle 7 a. Synthalin.

Gehirn.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:							
	ohne Glukosezusatz				mit Glukosezusatz			
Konzentration	1	2	3	4	1	2	3	4
Kontrollversuch	75	71	93	88	70	67	80	79
1.10^{-11}	46	40	85	79	60	59	71	70,5
1.10^{-10}	48	43	87	81	61	62	74	73
1.10^{-9}	49	44	89	83	66	66	77,5	77
1.10^{-8}	50	45	90	84	71,5	70	82	81
1.10^{-7}	61	57	91	85	77	75	76	75,5
1.10^{-6}	67	63	92	86	83	81	70	70
1.10^{-5}	70	66	92,5	87	78	77	72	72,5
1.10^{-4}	73	69	93	88	75	76	74	75
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 7 b. Synthalin.

Gehirn.

Versuchsanordnung	Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch											
	ohne Glukosezusatz						mit Glukosezusatz					
Konzentration	1	2	Mittel	3	4	Mittel	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1.10^{-11}	163	177	170	109	111	110	117	114	116	113	112	113
1.10^{-10}	156	165	161	107	109	108	115	108	112	108	108	108
1.10^{-9}	153	161	157	105	106	106	106	101	104	103	103	103
1.10^{-8}	150	158	154	103	105	104	98	96	97	98	98	98
1.10^{-7}	123	125	124	102	104	103	91	89	90	105	105	105
1.10^{-6}	112	113	113	101	102	102	84	83	84	114	113	114
1.10^{-5}	107	108	108	101	101	101	90	87	89	111	109	110
1.10^{-4}	103	103	103	100	100	100	93	88	91	108	105	107
Versuchstier:	Kaninchen			Rind			Kaninchen			Rind		

Versuchsserie IV.

Die Dehydrierungsvorgänge der Leber (Tabelle 8 u. 9) werden durch Insulin und Synthalin, abgesehen von bestimmten Konzentrationen, verschlechtert. Die Einwirkung des Insulins

Tabelle 8. Insulin.

Leber

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:				Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch					
	ohne Glukosezusatz									
Konzentration	1	2	3	4	1	2	Mittel	3	4	Mittel
Kontrollversuch	25	29	20	20	100	100	100	100	100	100
1.10^{-17}	30	32			83	91	87			
1.10^{-16}	27	32			93	91	92			
1.10^{-15}	24	30,5			104	95	100			
1.10^{-14}	22	29			114	100	107			
1.10^{-13}	20,5	27			122	107	115			
1.10^{-12}	20	25	21,5	22	125	116	121	93	91	92
1.10^{-11}	19	25	20	20,5	132	116	124	100	98	99
1.10^{-10}	22	26	18,5	19	114	112	113	108	105	106
1.10^{-9}	25	28	17	17,5	100	104	102	118	114	116
1.10^{-8}	27	31	18	18,5	93	94	94	111	108	110
1.10^{-7}	31	34	19	19,5	81	85	83	105	103	104
1.10^{-6}	29	37	20	21	86	78	82	100	95	98
1.10^{-5}	27,5	34	18	19	91	85	88	111	105	108
1.10^{-4}	25	32	16	17	100	91	96	125	118	122
1.10^{-3}	24	29,5	15	16	104	98	101	133	125	129
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen			Rind		

Tabelle 9. Synthalin.

Leber

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten:				Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch					
	ohne Glukosezusatz									
Konzentration	1	2	3	4	1	2	Mittel	1	2	Mittel
Kontrollversuch	32	28	11	15	100	100	100	100	100	100
1.10^{-11}	32	28	9	13	100	100	100	122	115	119
1.10^{-10}	33	29	14	17	97	97	97	79	88	84
1.10^{-9}	34	30	16	19	94	94	94	69	79	74
1.10^{-8}	44	41	18	22	73	68	71	61	68	63
1.10^{-7}	46	43	19	23	17	65	68	58	65	62
1.10^{-6}	54	52	19	22	59	54	57	58	68	63
1.10^{-5}	34	34,5	18	21,5	94	81	88	61	70	66
1.10^{-4}	33	33	17	20	97	85	91	65	75	70
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen			Rind		

ist nur gering, besonders bei Rinderleber. Sehr hochgradig sind die Hemmungswirkungen des Synthalins. Besonders stark wirksam sind vor allem die Konzentrationen 1.10^{-6} und 1.10^{-7}. Die Hemmungen machen hier 40 % gegenüber dem Kontrollversuch aus. Vielleicht hängt die Verschlechterung der Dehydrierungsvorgänge mit der leberschädigenden Wirkung des Synthalins zusammen. Eine wesentliche Steigerung des Glukoseabbaus durch Insulin tritt in unseren Versuchen nicht auf. Ausnahmen sind die Konzentrationen 1.10^{-11} Kaninchen und 1.10^{-3} Rind. Die Versuche wurden ohne Zusatz von Glukose durchgeführt, weil sich beim Zerkleinern von Lebergewebe aus Leberglykogen sehr leicht Glukose bildet. Die Insulinwirkung, wie wir sie im Skelett- und Herzmuskel nach Glukosezusatz beobachten, macht sich im Lebergewebe deswegen nicht bemerkbar, weil die Glukose in der Leber im Gegensatz zu den übrigen Organen nicht abgebaut wird. Das Leberglykogen wird in der Leber zu Glukose abgebaut und diese als Blutzucker an das Blut abgegeben. Der weitere Abbau der Glukose erfolgt nicht in der Leber, sondern in den übrigen Organen.

Versuchsserie V.

Im Gegensatz zum Glukoseabbau wird, wie die Versuche Ahlgren's gezeigt haben, die Dehydrierung der Bernsteinsäure, Glyzerinphosphorsäure und der Milchsäure durch Insulin gehemmt. Unsere Versuche, die mit ausgewaschenem Muskel und Bernsteinsäurezusatz angestellt wurden, sind eine Bestätigung der Ahlgren'schen Versuche (Tabelle 10 u. 11). Auch das Synthalin (Tabelle 12) verschlechtert den Abbau der Bernsteinsäure sehr stark. Das Maximum der Hemmung liegt beim Kaninchenmuskel bei 1.10^{-10} und beim Rindermuskel bei 1.10^{-8} Synthalin. Der Bernsteinsäureabbau ist hier um 40 % gegenüber dem Kontrollversuch verschlechtert.

Tabelle 10. Insulin.

Skelettmuskel (ausgewaschen).

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten				Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch					
	mit Bernsteinsäurezusatz									
Konzeutration	1	2	3	4	1	2	Mittel	1	2	Mittel
Kontrollversuch	25	28	28	27	100	100	100	100	100	100
1.10^{-17}	31,5	26			79	78	79			
1.10^{-16}	28	33			89	85	87			
1.10^{-15}	25	30			100	93	97			
1.10^{-14}	25	28			100	100	100			
1.10^{-13}	25,5	29			98	97	98			
1.10^{-12}	26	30	29	28	96	93	95	97	97	97
1.10^{-11}	27	31	31	30	93	90	92	90	90	90
1.10^{-10}	30	35	33	32	83	80	82	85	84	85
1.10^{-9}	32	36,5	35	34	78	77	78	80	79	80
1.10^{-8}	34	39	39	37	74	72	73	72	73	73
1.10^{-7}	35	40	44	41	71	70	71	64	66	65
1.10^{-6}	25	30	32	30	100	93	97	88	90	89
1.10^{-5}	28,5	33,5	35	33	88	84	86	80	82	81
1.10^{-4}	31	36	39	36	81	78	80	72	75	74
1.10^{-3}	33,5	39	43	40	75	72	74	65	68	67
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen			Rind		

Tabelle 11. Insulin.

Skelettmuskel (ausgewaschen).

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten		Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch		
	mit Bernsteinsäurezusatz				
Konzentration	1	2	1	2	Mittel
Kontrollversuch	80	76	100	100	100
1.10^{-17}	95	91	84	84	84
1.10^{-16}	89	86	90	88	89
1.10^{-15}	81	76	99	100	100
1.10^{-14}	79	75	101	101	101
1.10^{-13}	78,5	75	102	101	102
1.10^{-12}	79	76	101	100	101
1.10^{-11}	82	78,5	98	97	98
1.10^{-10}	87	83	92	92	92
1.10^{-9}	88	85	91	89	90
1.10^{-8}	93	89	86	85	86
1.10^{-7}	96	92	83	83	83
1.10^{-6}	98	93,5	82	81	82
1.10^{-5}	101	97	79	78	79
1.10^{-4}	99	96,5	81	79	80
1.10^{-3}	99,5	97,5	80	78	79
Versuchstier:	Frosch				

Tabolle 12. Synthalin.

Skelettmuskel (ausgewaschen).

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten				Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch					
	mit Bernsteinsäurezusatz									
Konzentration	1	2	3	4	1	2	Mittel	1	2	Mittel
Kontrollversuch	26	26	13	14	100	100	100	100	100	100
1.10^{-11}	38	38	14	16	68	68	68	93	88	91
1.10^{-10}	48	47	17	18	54	55	55	77	78	78
1.10^{-9}	42	41	20	20	62	63	63	65	70	68
1.10^{-8}	36	37	24	23	72	70	71	54	61	58
1.10^{-7}	35	36	23	22,5	74	72	73	57	62	60
1.10^{-6}	34	35	22	22	77	74	76	59	64	62
1.10^{-5}	33	34	21	21	79	77	78	62	67	65
1.10^{-4}	32	33	20	20	81	79	80	65	70	68
Versuchstier:	Kaninchen		Rind		Kaninchen			Rind		

Zusammenfassung.

Die Angriffspunkte des Insulins und Synthalins auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe sind grundverschieden. Insulin allein hemmt die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe und beschleunigt sie nach Glukosezusatz. Das Synthalin beschleunigt für sich die Dehydrierungen und hemmt sie zusammen mit Glukose. Der Glukoseabbau im Hirngewebe wird durch Insulin im Gegensatz zum Skelett- und Herzmuskel nicht angeregt. Da die Glukose im Hirngewebe ohne Mitbeteiligung von Phosphat verwertet wird, darf aus diesen Befunden die Schlußfolgerung gezogen werden, daß das Insulin nur den Glukoseabbau über die Hexosephosphorsäureester fördert, nicht aber den Glukoseabbau ohne Phosphatbeteiligung. Die Dehydrierungsvorgänge der Leber werden durch Synthalin stark verlangsamt, was z. T. die leberschädigende Wirkung des Synthalins ausmachen dürfte. Die Dehydrierung des Lebergewebes wird sowohl durch Insulin wie durch Synthalin verschlechtert.

Lebenslauf.

Am 12. März 1910 wurde ich in Bielefeld geboren. Nach vierjährigem Besuch der Bosse-Mittelschule in Bielefeld kam ich zur dortigen Helmholtz-Oberrealschule, an der ich Ostern 1930 die Reifeprüfung bestand. Mein zahnärztliches Studium begann ich im Sommersemester 1932 an der Universität Münster, wo ich im Sommersemester 1933 die zahnärztliche Vorprüfung und im Mai 1935 das Staatsexamen ablegte.

Heinz Niggebrügge.